Zum Problem der sterilen Injektionslösung für die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Günther Bechtel
Zahnarzt
in Barsinghausen.

Marburg, im März 1932.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 21. 8. 31.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Professor Dr. W. Pfannenstiel.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus
„Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde" 1932, Heft 5.

I. Möglichkeiten für die Infektion einer Injektionslösung.

Die Gewähr völliger Keimfreiheit der zur örtlichen Betäubung dienenden Injektionsflüssigkeit ist ein Problem, das insbesondere für die zahnärztliche Praxis durchaus nicht leicht zu lösen ist. Die steril aufbewahrten Injektionslösungen sollen einerseits stets in genügenden Mengen griffbereit vorhanden, andererseits soll bei der Entnahme eine Verunreinigung mit irgendwelchen Keimen völlig ausgeschlossen sein. Die Erfüllung dieser Forderungen erscheint um so notwendiger, als eine ganze Anzahl in der Literatur beschriebene Fälle zeigen, welche *Gefahren* die Injektion *einer nichtsterilen Lösung* in sich schließen kann. *H. Deneke*[1] z. B. berichtet von der Übertragung des Gasbrandbacillus mit letalem Ausgang. *R. Wanke*[2] erwähnt 3 Fälle, bei denen gleichfalls Gasbrand durch Injektion infizierter Morphin- bzw. Coffeinlösungen auftrat. Auch *E. Börsner*[3] hat einen Fall beobachtet, bei dem er die nach einer Injektion aufgetretene Eiter- und Sequesterbildung auf eine nicht sterile Injektionsflüssigkeit zurückführt.

Die Möglichkeiten für die bakterielle Verunreinigung, insbesondere einer Novocainlösung, sind sehr zahlreich, mag es sich um selbstbereitete Lösungen oder um fertige Ampullenpräparate handeln.

1. Tabletten als Ausgangsmaterial.

Schon das Ausgangsmaterial, die trockene Novocainsubstanz, kann unter Umständen Keime enthalten. Im Jahre 1910 berichtete *K. H. Kutscher*[4] über bakteriologische Untersuchungen von Novocain-Suprarenintabletten (Hoechst). Er stellte einen verhältnismäßig hohen Prozentsatz keimhaltiger Tabletten fest. Bei seinen Versuchen übertrug er unter aseptischen Kautelen je 1 Tablette in Nährbouillon bzw. Leberbouillon. *Kutscher* fand von 54 Tabletten, die auf ihre Sterilität geprüft wurden, 8 bakteriell verunreinigt. Um welche Keime es sich gehandelt hat, wird von ihm leider nicht angegeben.

[1] Zahnärztl. Rdsch. **1925**, Nr 7, 92.
[2] Zahnärztl. Rdsch. **1927**, 199.
[3] Zahnärztl. Rdsch. **1929**, 1534.
[4] Dtsch. med. Wschr. **1910**, 1129.

2. Selbstbereitete Lösungen.

Selbstbereitete Novocainlösungen sind ferner stets der Gefahr einer Verunreinigung ausgesetzt, wenn sie längere Zeit hindurch verwendungsbereit flüssig aufbewahrt werden. Das ist besonders bei jeder Entnahme der Flüssigkeit aus dem Aufbewahrungsgefäß der Fall, zumal, wenn dabei die Luft in dieses ungehindert Zutritt erhält. Allerdings übt die Novocain-Kochsalzlösung einen gewissen wachstumshemmenden Einfluß auf Mikroorganismen aus und vermag sogar, wie *M. Melchior*[1] berichtet und wie ich auch selbst in meinen eigenen Versuchen feststellen konnte, bei nicht zu starker Einsaat und längerer Einwirkungszeit bestimmte Bakterienarten abzutöten. Diese geringe bactericide Kraft der Novocain-NaCl-Lösung fällt jedoch praktisch kaum ins Gewicht.

3. Ampullenpräparate.

Die Verwendung von Ampullen bedeutete seinerseit für die sterile Aufbewahrung der Novocainflüssigkeit zweifellos einen großen Fortschritt. Die Vorteile und Nachteile des Ampullensystems gegenüber der selbstbereiteten Lösung sind in der zahnärztlichen Literatur genügend erörtert worden, so daß sich eine ausführliche Besprechung dieser Frage erübrigt. Daß die Ampullenpräparate im allgemeinen keimfrei sind, ist anzunehmen, da durch die Sterilisierung im strömenden Wasserdampf von 103°, die für gewöhnlich zur Anwendung kommt, die Abtötung aller in Frage kommenden Keime gewährleistet erscheint. 1928 berichtet *P. Fargin-Fayolle*[2] allerdings über bakteriologische Untersuchungen, die das überraschende Ergebnis hatten, daß von 38 Phiolen zu je 2 ccm, die zur Untersuchung kamen, sich nur 7 als steril erwiesen. Bei den übrigen 31 wurde das Vorhandensein lebensfähiger Keime festgestellt. Leider wurden weder die Namen der untersuchten Präparate noch auch die gefundenen Keimarten genannt. Selbst die Maßnahmen bei der Öffnung der Ampullen sind nicht näher unterstrichen. Daß gerade hierbei die Möglichkeit bakterieller Verunreinigung von Ampullen sehr groß ist, zeigen die Untersuchungen *J. Knauers*[3]. Der Autor verwandte bei seinen Versuchen Ampullen mit sicher sterilem Inhalt. Beim Öffnen der Ampullen, deren Außenwand keiner Sterilisierungsmaßnahme unterworfen wurde, mit nichtsteriler Feile wurden sämtliche Lösungen infiziert. Anscheinend erfolgt die Verunreinigung durch keimhaltige, kleinste Glasteilchen, die durch die Feile versprengt in die Injektionsflüssigkeit hineingelangen. Durch Schräghalten der Ampulle beim Öffnen läßt sich die Gefahr der Verunreinigung ihres Inhalts vermindern. Diese Feststellungen zeigen, daß jedenfalls die Verwendung einer sterilen Feile notwendig erscheint. Durch Ausglühen oder Aufbewahrung der Feile in desinfizierender Flüssigkeit kann man diese Forderung leicht erfüllen. Um das Ampullenäußere keimfrei zu machen, empfiehlt *J. Knauer*[4], die Phiolen vor der Öffnung je 1 Minute mit Alkohol und Äther abzureiben. *Melchior*[5] verspricht sich von einer Abwaschung mit 70proz. Alkohol

[1] Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1925**, H. 15.
[2] Rev. Stomat. **1928**, Nr 12.
[3] Klin. Wschr. **1924**, 190.
[4] Klin. Wschr. **1924**, 190.
[5] Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1925**, H. 15.

vor der Verpackung, die in sterilem Papier oder steriler Watte erfolgen soll, gute Ergebnisse. Die Gefahr der Verunreinigung von Injektionsflüssigkeiten durch einströmende Luft in die frisch geöffnete Ampulle fällt dagegen kaum ins Gewicht, zumal die Zahl der Keime, die in der verhältnismäßig kurzen Zeit, wo die Lösung der Lufteinwirkung ausgesetzt ist, in die Flüssigkeit gelangen könnten, äußerst gering sein dürfte. Ich habe z. B. ein Reagensröhrchen mit 10 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung in einem engen Raum, in dem täglich 2 Menschen nur mit infektiösem Material arbeiteten, offen stehen gelassen. Nach Ablauf der in Tab. 1 angegebenen Einwirkungszeiten wurde je 1 ccm in sterile Bouillon gebracht bzw. zu Agarplatten verarbeitet. Die sich aus 5 verschiedenen Versuchsreihen ergebenden Durchschnittszahlen der nach 24stündiger Bebrütung aufgegangenen Kolonien sind in Tab. 1 wiedergegeben (siehe Tab. 1).

Tabelle 1.

Einwirkungszeit	Bouillon	Agar
2 Min. . . .	—	0 Kolonien
15 „ . . .	—	0 „
4 Std. . . .	±	1 „
24 „ . . .	±	3 „
72 „ . . .	+	7 „

+ = getrübt, ± = schwach getrübt,
— = nicht getrübt.

Nachgewiesen wurden lediglich Luftkokken und Sarcinearten. Daß nach 15 Minuten noch kein Keim festzustellen war, zeugt davon, daß die Gefahr einer Verunreinigung von Injektionsflüssigkeiten durch die Zimmerluft doch vielleicht überschätzt wird. Dennoch ist die Möglichkeit des Hineingelangens auch von Krankheitserregern in die Injektionsflüssigkeit, solange die Luft zu dieser freien Zutritt hat, insbesondere durch infizierte Tröpfchen der Atemluft immer gegeben.

II. Die sterile Injektionsflüssigkeit zur örtlichen Betäubung.

1. Lösungen mit Zusatzdesinfiziens.

Um nun den Gefahren, die ein nichtsteriles Injektionsmittel mit sich bringen kann, ein für allemal entgegen zu treten, hat man immer wieder versucht, Injektionslösungen durch antiseptische Zusätze bactericide Kraft zu verleihen. Durch Zufügen von Carbolsäure, Thymol, Acetonchloroform, Metakresol usw. wäre es an sich möglich, Injektionsflüssigkeiten steril zu erhalten. Wegen der allgemein zellschädigenden Wirkung dieser Desinfizientien müßte jedoch der Zusatz so klein gewählt werden, daß eine völlige Abtötung aller Keime nicht gewährleistet wird. Die Lebensfähigkeit einzelner Keime, besonders der sporenbildenden Mikroorganismen, in solch schwachprozentigen, antiseptischen Lösungen ist außerordentlich groß, wie z. B. Untersuchungen von *W. Bulloch*[1] aus dem Jahre 1928 zeigen. Sporen des Bacillus mesentericus ruber erwiesen sich hiernach in 5proz. Phenollösung noch nach 850 Tagen, in 1proz. wässeriger Sublimatlösung nach 660 Tagen, in 1proz. alkoholischer Sublimatlösung bis zu 68 Stunden lebensfähig. Zudem ist die Gefahr nicht von der Hand zu weisen, daß in dem durch Injektion einer solchen „dauersterilen" Flüssigkeit etwa geschädigten Gewebe Krankheitserreger, insbesondere sporenbildende Anaerobier, weit günstigere Entwicklungsbedingungen vorfinden als im gesunden, widerstandsfähigen Gewebe.

[1] Zbl. Bakter. I Orig. **106**, 21—29.

Als im Jahre 1912 die 16 Thesen von *H. Seidel*[1] auf der Disputation zu Münster einstimmige Anerkennung fanden, schien der Weg der Injektionslösung mit Zusatzdesinfiziens endgültig verlassen zu sein. Man hatte die gewebsschädigende Wirkung der bis dahin bekannten Zusätze erkannt und ihre Verwendung gerechterweise verurteilt. Die Asepsis hatte den Sieg über die Antispsis davongetragen.

a) Novutox und Sterocain.

Erst 1924 erschien in der Literatur wieder der Gedanke einer „dauersterilen" Lösung. Was man bisher nicht vermocht hatte, nämlich einer Injektionsflüssigkeit antiseptische Eigenschaft zu verleihen, ohne daß die Brauchbarkeit der Lösung beeinträchtigt wurde, schien in idealer Weise gelöst zu sein. In den *Morgenrothschen Chinaalkaloiden* glaubte man Desinfizientien gefunden zu haben, die bei gleichzeitig geringfügiger schädlicher Gewebswirkung noch starke spezifisch bactericide Eigenschaften zu entfalten vermögen. Durch Zusatz derartiger Desinfizientien erschien erneut die Möglichkeit gegeben, sowohl beim Ampullensystem wie auch bei der selbstbereiteten Lösung der Gefahr der zufälligen Infektion zu begegnen.

Nach den Untersuchungen *Morgenroths* mit diesen erstmals durch *Paul Ehrlich* bekanntgewordenen Desinfektionsmitteln kommt besonders den höheren Homologen der Hydrochininreihe eine bedeutende antiseptische Wirkung zu. So tötet z. B. das Isoamylhydrokuprein (Eukupin) noch in einer Verdünnung von 1:40000 bei 24stündiger Einwirkung Staphylokokken und Streptokokken ab. Isooktylhydrokuprein (Vuzin) bewirkt dasselbe bereits in einer Verdünnung von 1:80000. Wesentlich stärkere bactericide Eigenschaften als die Stammalkaloide besitzen die nach den Untersuchungen *Morgenroths* durch die Aufspaltung des Chinuklidinkerns entstehenden Chinatoxine. So ist die Wirkung des Eukupinotoxins bzw. Vuzinotoxins etwa 30mal stärker als die des Eukupins bzw. Vuzins.

Als erster berichtete *Hofrath*[2] über die Wirkungen des Zufügens von Chinaderivaten zu Injektionslösungen.

Hofrath[2] injizierte sich selbst zunächst 2 ccm einer Novocain-NaCl-Suprareninlösung + Vuzinotoxin 1:1000 intracutan und subcutan in den Unterarm. In beiden Fällen trat eine ausgedehnte, schmerzhafte, ödematöse Schwellung auf, die erst nach etwa 3 Tagen schwand, bei der intracutanen Injektion eine linsengroße Nekrose an der Einstichstelle hinterlassend. Auch größere Verdünnungen von Vuzinotoxin und Eukupinotoxin, wie 1:10000 bis 1:80000, lösten deutliche Gewebsirritationen aus. Erst bei einem Verhältnis von 1:100000 wurden die Lösungen reaktionslos vertragen.

In seinen bakteriologischen Untersuchungen verwandte *Hofrath* daher nur Novocain-NaCl-Suprareninlösungen mit einem Vuzino- oder Eukupinotoxinzusatz von 1:100000, der für die Praxis allein in Frage kommen konnte. Selbst bei dieser starken Verdünnung war eine deutliche bactericide Wirkung im Suspensionsversuch festzustellen: 10 ccm einer 2proz. Novocain-NaCl-Suprareninflüssigkeit + Vuzinotoxin bzw. Eukupinotoxin 1:100000 wurden mit je 2 Tropfen einer 24stündigen Bouillonkultur von Staphylococcus aureus infiziert, nach verschieden langer Einwirkungszeit je 1 ccm der Lösung in 10 ccm

[1] Dtsch. Zahnheilk. in Vorträgen, H. 31. Leipzig 1913.
[2] Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1924**, 105ff.

steriler Bouillon übertragen und hiervon eine Öse auf Agar ausgestrichen. Das Ergebnis dieses Versuchs ist in Tab. 2 wiedergegeben (s. Tab. 2).

Tabelle 2.

Lösung	Einwirkung	Ergebnis
Novocain-Suprarenin-NaCl + Vuzinotoxin 1:100000	15 Min.	—
	30 „	—
Novocain-Suprarenin-NaCl + Eukupinotoxin 1:100000 . .	15 „	+
	30 „	—

— = kein Wachstum; + = vereinzelte Kolonien.

Vuzinotoxin war also an Desinfektionskraft dem Eukupinotoxin überlegen. Es nähert sich, wie *Hofrath* sagt, „dem idealen Endziele, eine möglichst sofortige Abtötung sämtlicher Keime zu bewirken, sehr." Eine 2. Versuchsreihe bewies diese Tatsache noch deutlicher. Als Testobjekt diente ein aus einem Halsfurunkel gewonnener Staphylokokkenstamm, dessen Resistenz besonders groß war. Vuzinotoxin bewirkte Abtötung, während bei der Eukupinotoxinlösung nach $^1/_2$stündiger Einwirkung noch vereinzelte Kolonien festzustellen waren.

Luftbakterien gegenüber erwiesen sich die Chinaderivate nach den Angaben *Hofraths* als nahezu wirkungslos. Beim Beimpfen von 10 ccm Novocain-NaCl-Suprareninlösung + Vuzinotoxinzusatz von 1:100000 mit 2 Tropfen von Bouillonkulturen verschiedener Luftbakterien, hauptsächlich Sarcinen, Kokken und gramfesten sporenhaltigen Bacillen, erfolgte in den obengenannten Einwirkungszeiten keine völlige Abtötung aller Keime. Wurden dagegen 10 ccm derselben Lösung in einer Petrischale im offenen Raum aufgestellt und durch Eintauchen des Fingers oder unsteriler Spritzenkanülen, durch Speichel, Zahnbelag usw. infiziert, so erwies sich die Lösung nach 24 Stunden als vollkommen steril. Ebenso blieb auch eine mit Brunnenwasser angesetzte Novocain-NaCl-Suprarenin-Vuzinotoxinlösung, die auf dieselbe Weise infiziert worden war und 24 Stunden offen im Raum gestanden hatte, keimfrei.

H. Deneke[1], der ebenfalls Injektionslösungen mit Zusatz von Chinaderivaten auf ihre desinfizierende Kraft untersuchte, gelangte zu den gleichen günstigen Resultaten.

Als erstes „autogen steriles" Lokalanaestheticum brachte daraufhin die chemisch-pharmazeutische Industrie die sog. „*Novutox-Lösung*" auf den Markt. Novutox entspricht in seiner Zusammensetzung etwa den von *Hofrath* erprobten Lösungen. Es enthält Zusätze von 1:80000 Vuzinotoxin und 0,2% Benzoesäure. Seine Brauchbarkeit ist in der Fachliteratur sehr verschieden beurteilt worden. Fast durchweg wird angegeben, daß nach Injektion von Novutox eine sehr günstige Beeinflussung der Wunden festzustellen sei. *A. Mulzer*[2] hebt die rasche, langanhaltende Wirkung bei gleichzeitig sehr guter Blutleere hervor. *W. Timpe*[3] lobt die vollendete, tiefe Anästhesie und den guten Wundheilverlauf. Er hat bei 23 Litern verbrauchter Flüssigkeit *niemals* verjauchte

[1] Zahnärztl. Rdsch. **1925**, Nr 7.
[2] Zbl. Chir. **1930**, Nr 20.
[3] Zahnärztl. Rdsch. **1929**, Nr 37.

Wunden feststellen können. In ähnlicher, anerkennender Weise urteilen *Hoff*[1], *Müller-Stade*[2], *H. Deneke*[3] und *Hubmann*[4].

Unbeschränkte Anerkennung hat die Novutoxlösung aber trotzdem nicht gefunden, und zwar sind von verschiedenen Autoren Tatsachen vorgebracht worden, die die Brauchbarkeit des Mittels stark in Frage stellen. Als störend machte sich besonders bemerkbar, daß Novutox vom Gewebe doch nicht reizlos vertragen wird. *H. Denekes*[5] Behauptung, Novutox enthalte keine freien Säuren, wurde durch die Untersuchungen *H. Flieges*[6] widerlegt. Bei Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration der Novutoxlösung fand *Fliege* ein $p_H = 3{,}2$. Im Reagensglasversuch mit einer 2proz. Lösung in Blut trat deutliche Hämolyse ein. Beim Hautquaddelversuch nach *H. Braun* stellte *Fliege* heftigen Schmerz beim Einstich fest.

Diese Untersuchungen *Flieges* kann ich aus eigener Erfahrung im wesentlichen bestätigen. Schon bei der verhältnismäßig groben Reaktionsprobe mit Lackmuspapier zeigte sich bei der Novutoxlösung wie auch bei der 1928 erstmals von *H. Schnetzer*[7] empfohlenen *Sterocainlösung*, die gleichfalls ein Chinaalkaloid als Zusatzdesinfiziens enthält, und die auch von mir auf ihre bactericiden Eigenschaften untersucht wurde, eine deutliche Rotfärbung. Bei der Feststellung des p_H ergab sich für Novutox ein Wert von 4,1 und für Sterocain ein solcher von 4,8. Nach diesem Ergebnis ist es selbstverständlich, daß derart saure Injektionsflüssigkeiten einen Gewebsreiz ausüben müssen.

Das zeigte sich auch wiederum im Selbstversuch. Ich ließ mir kurz hintereinander je 0,5 ccm Novutox, Sterocain und 0,5 ccm einer selbstbereiteten Novocain-NaCl-Suprareninlösung ohne fremde Zusätze intracutan in den Unterarm injizieren. Dasselbe wiederholte ich im Abstand von einigen Tagen mehrere Male. In allen Fällen konnte ich bei der Injektion von Novutox und Serocain zunächst unvergleichlich stärkere Schmerzempfindung feststellen als bei der Injektion der zusatzfreien selbstbereiteten Lösung. Die Quaddeln der beiden ersteren Flüssigkeiten hinterließen eine Rötung der Haut, die erst nach etwa 2 Tagen schwand, während bei der 3. Lösung ohne Desinfiziens in keinem Falle auch nur die geringste Gewebsirritation festzustellen war.

Auch *R. Laband*[8] hat bei der Injektion von Novutox außergewöhnlich starke Schmerzempfindung beobachtet. Diesen Feststellungen ist bis heute nicht widersprochen worden. Ob die Reizung des Gewebes auf den Zusatz von Vuzinotoxin oder auf die Anwesenheit der Säurekomponente zurückzuführen ist, mag dahingestellt bleiben. Wahrscheinlich tragen beide Faktoren gemeinsam die Schuld. Selbst nach den Angaben *Hofraths*, dessen Versuchsergebnisse ja den Anlaß zur Herstellung der Novutoxlösung gegeben hatten, ist ein Vuzinotoxinzusatz von 1:80000, wie ihn die Novutoxlösung enthält, unzulässig, da

[1] Gutachten für die Melsunger Med.-Pharm. Mitt.
[2] Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1930**, Nr 22.
[3] Zahnärztl. Rdsch. **1925**, 92, 238.
[4] Zahnärztl. Rdsch. **1925**, 540.
[5] Zahnärztl. Rdsch. **1925**, 238.
[6] Zahnärztl. Rdsch. **1925**, Nr 47 — Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1925**, Nr 18.
[7] Zahnärztl. Rdsch. **1928**, Nr 13.
[8] Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1925**, Nr 20.

er vom Gewebe nicht völlig reizlos vertragen wird. Was die bactericiden Fähigkeiten der beiden genannten Injektionsmittel anlangt, so berichtet *H. Deneke*[1] als erster über bakteriologische Untersuchungen mit der Novutoxflüssigkeit. Die Ergebnisse seiner Versuche sind in Tab. 3 wiedergegeben (s. Tab. 3).

Tabelle 3.

10 ccm Lösung infiziert durch	Einwirkungszeit	Ausstrich einer Öse auf Agar
Im Mund verunreinigte Spritzenkanülen	3 Min.	—
Unsterile, gebrauchte Nervnadeln	3 „	—
Eintauchen eines ungewaschenen Fingers	2 „	—
4wöchiges Stehen im offenen Raum	—	—

Novutox vermochte sich also bei diesen Arten einer Infektion scheinbar innerhalb kurzer Einwirkungszeit selbst zu sterilisieren. Da jedoch *Deneke* die unverdünnte Novutoxlösung auf den Nährboden mit übertrug, die hier weiter bactericid wirken konnte, so wird der rasche Sterilisierungseffekt nur vorgetäuscht. Das gleiche gilt für einen weiteren Versuch, bei dem *Deneke* 10 ccm 4proz. Novutoxlösung mit 2 Tropfen einer Staphylokokkenbouillon infizierte. Auch hier erfolgte nach Ausstreichen einer Öse auf Agar 15 Minuten nach der Infektion kein Wachstum. Selbst Luftkeime und Schimmelpilze wurden nach *Hubmann*[2] durch Novutox vollkommen vernichtet. Lösungen, die 3 Wochen offen im Licht gestanden hätten, sollen sich ferner weder verfärben noch auch bei der Injektion Nachwirkungen verursachen.

Unter Anwendung einer einwandfreieren bakteriologischen Technik prüfte ferner *E. Bergin*[3] die bactericide Wirksamkeit der Novutoxlösung. Er benutzte sowohl die Suspensions- als auch die Keimträgermethode. Als Testobjekte dienten ihm Staphylococcus aureus, Bact. coli, Bacillus pyocyaneus, Bacillus diphtheriae und Kartoffelbacillensporen. Die Versuche einer Infektion mit Bacillus pyocaneus und Bacillus diphtheriae nahm *Bergin* nur mittels der Suspensionsmethode vor. Jede Schrägagarkultur wurde mit 10 ccm abgekochten Wassers abgeschwemmt und je 3 Ösen dieser Aufschwemmung in 4 ccm Novutoxlösung übertragen. Nach Ablauf bestimmter Einwirkungszeiten beimpfte *Bergin* 10 ccm 1proz. Traubenzuckerbouillon mit 2 Ösen der infizierten Novutoxlösung und bebrütete die Bouillon 14 Tage lang. Im Keimträgerversuch wurden sterilisierte, 1 cm lange, in kochendem Wasser ausgebrühte trockene Fäden der geflochtenen Turnerseide Nr. 7 mit der Bakterienabschwemmung getränkt, im Exsiccator im Vakuum und bei Lichtabschluß über Schwefelsäure getrocknet und dann in die betreffende Lösung für verschiedene Zeit gelegt. Die Nachkultur erfolgte in 10 ccm Traubenzuckerbouillon, die 14 Tage lang bebrütet wurde. Die Ergebnisse bei diesen beiden Methoden sind recht verschieden.

Nach der Suspensionsmethode wurden Staphylokokken in 10 Minuten, nach der Keimträgermethode erst in 2 Stunden, abgetötet, obwohl für die Infektion in beiden Fällen derselbe aus Furunkeleiter gezüchtete Stamm verwendet

[1] Zahnärztl. Rdsch. **1925**, Nr 16.
[2] Zahnärztl. Rdsch. **1925**, 540.
[3] Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 44.

wurde. Bact. coli wurde im Suspensionsversuch und im Keimträgerversuch in 7—10 Minuten, bzw. 1—3 Stunden, Bacillus pyocyaneus im Suspensionsversuch innerhalb von 5—7 Minuten vernichtet. Diphtheriebacillen waren nach 5 Minuten nicht mehr lebensfähig. Vollkommen unbeeinflußt blieben Kartoffelbacillensporen. *Bergin* wiederholte diese Untersuchungen nach Ablauf einiger Zeit und erhielt die gleichen Ergebnisse. Wegen ihrer erheblichen bactericiden Kraft empfahl er hierauf die Novutoxlösung zur allgemeinen Anwendung.

Anders als *Deneke* und *Bergin* urteilt jedoch *R. Laband*[1] über die Brauchbarkeit des Novutoxpräparates. *Laband* verwandte zu seinen bakteriologischen Untersuchungen eine Kultur von gramfesten, plumpen Stäbchen, die er aus der gesunden Mundhöhle gezüchtet hatte. 10 ccm der Novutoxlösung wurden mit 2 Tropfen einer Stäbchenkultur infiziert. Nach $^1/_4$stündiger Einwirkungsdauer wurde eine Öse in 10 ccm steriler Bouillon übertragen, und, um eine Wachstumsbeschränkung durch mitverimpftes Desinfiziens möglichst auszuschließen, aus dieser Flüssigkeit wiederum eine Öse auf Agar bzw. in Bouillon überimpft und 24 Stunden bei 37° bebrütet. Die Bouillon zeigte hierauf starke Trübung, der Agar üppiges Wachstum. In einem anderen Versuch infizierte *Laband* 10 ccm Vuzinotoxin 1:100000 mit einigen Ösen Mundspeichel eines Gesunden. Nach 15 Minuten Einwirkung wurde wiederum eine Öse mit 10 ccm steriler Bouillon verdünnt. Die Impfung auf Agar ließ auch hier üppiges Wachstum verschiedener Mundbakterien, unter anderem von Kokken, erkennen.

Der verschiedenartige Ausfall der Desinfektionsversuche mit Novutox legte eine Nachprüfung nahe. Ich habe diese sowohl bei Novutox- als auch bei Sterocainlösungen in bezug auf deren Fähigkeiten, sich selbst zu sterilisieren, vorgenommen. Im ersten Versuch infizierte ich je 10 ccm der beiden Flüssigkeiten durch Eintauchen nichtsteriler Gegenstände, z. B. einer Ampullenfeile, des ungewaschenen Fingers usw., und ließ dann die Lösungen in der Nähe des Fensters in einem Schälchen offen stehen, ohne daß diese jedoch der direkten Sonneneinwirkung ausgesetzt wurden. Nach Ablauf verschiedener Einwirkungszeiten wurden je 0,5 ccm mit 10 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Hiervon wurden je 0,5 ccm in Bouillon gebracht bzw. zu Agarplatten verarbeitet und 24 Stunden bei 37° bebrütet. Zur Kontrolle infizierte ich physiologische Kochsalzlösung in gleicher Weise. Das Durchschnittsergebnis aus einer Reihe derartiger Versuche ist in Tab. 4 wiedergegeben (s. Tab. 4).

Tabelle 4.

Einwirkungszeit	Novutox in		Sterocain in		NaCl Kontrolle in Bouillon
	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	
2 Min.	+	5 Keime	+	6 Keime	+
15 „	±	0 „	+	4 „	+
4 Std.	—	0 „	±	1 „	+
24 „	—	0 „	—	0 „	+
72 „	—	0 „	—	0 „	±

+ = getrübt, ± = schwach getrübt, — = nicht getrübt.

[1] Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1925**, Nr 20.

Nur in einem Falle ging aus der Novutoxlösung nach 15 Minuten Einwirkung noch eine Bakterienkolonie hervor, während die Bouillon nach dieser Zeit in allen Fällen sich als schwach getrübt erwies. An Keimarten wurden hauptsächlich Sarcinen und weißwachsende Staphylokokken gefunden (Luftkeime). Sowohl die Novutox- als auch die Sterocainlösung nahm bereits nach 3—4 Stunden offenen Stehens einen leicht gelblichen Farbton an und war nach 72 Stunden tiefbraun gefärbt. Wie aus obiger Tabelle hervorgeht, zeigte Sterocain eine weit schwächere Wirkung als Novutox.

Noch deutlicher ließen sich diese Verhältnisse bei folgendem weiteren Versuch demonstrieren. Als Testobjekte wählte ich nunmehr Reinkulturen von Staphylococcus areus, Streptokokken, Heubacillen und Bacterium coli. Je 2 ccm Novutox bzw. Sterocain wurden mit je einer halben Öse (0,25 ccm einer Aufschwemmung von 2 Ösen einer 24stündigen Bouillonkultur in 1 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung) schwach und mit $^1/_5$ Tropfen (0,25 ccm einer Aufschwemmung von 1 Tropfen einer 24stündigen Bouillonkultur in 1,25 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung) einer 24stündigen Bakterienbouillon stark infiziert. Nach Ablauf von 2 Minuten, 15 Minuten, 4 Stunden und 24 Stunden wurden 0,3 ccm der Injektionslösungen mit 50 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, hiervon 0,2 ccm mit Nähragar vermischt und Platten gegossen. Zur Kontrolle beimpfte und verarbeitete ich in gleicher Weise je 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Die Durchschnittsziffern der bei 3 verschiedenen Versuchsreihen ausgezählten, auf den Agarplatten nach 24stündiger Bebrütung aufgegangenen Bakterienkolonien sind in Tab. 5—8 wiedergegeben.

Tabelle 5. *Infektion mit Staphylococcus aureus.*

Einwirkungszeit	Novutox		Sterocain		NaCl-Kontrolle	
	A	B	A	B	A	B
2 Min.	95	575	137	585	143	627
15 „	23	37	134	580	140	621
4 Std.	1(!)	1	97	545	136	630
24 „	0	0	65	421	126	626

Tabelle 6. *Infektion mit Streptokokken.*

Einwirkungszeit	Novutox		Sterocain		NaCl-Kontrolle	
	A	B	A	B	A	B
2 Min.	8	30	160	560	181	700
15 „	0	0	27	64	185	700
4 Std.	0	0	0	0	171	676
24 „	0	0	0	0	102	485

Tabelle 7. *Infektion mit Bact. coli.*

Einwirkungszeit	Novutox		Sterocain		NaCl-Kontrolle	
	A	B	A	B	A	B
2 Min.	19	109	461	2000	472	2000
15 „	0	8	267	1400	475	2000
4 Std.	0	0	193	1000	470	2000
24 „	0	0	65	640	416	1800

Tabelle 8. *Infektion mit Heubacillen.*

Einwirkungszeit	Novutox		Sterocain		NaCl-Kontrolle	
	A	B	A	B	A	B
2 Min.	14	56	12	53	13	58
15 „	13	55	14	55	15	54
4 Std.	10	46	12	56	13	55
24 „	5	29	10	46	12	51

Unter A findet sich das Ergebnis bei schwacher, unter B dasjenige bei starker Infektion (s. Tab. 5—8).

Aus diesen Ergebnissen läßt sich erkennen, daß sowohl die Novutox- wie auch die Sterocainflüssigkeit keimhemmende Eigenschaften besitzt, doch konnte ich die von anderer Seite gemachten Angaben, daß Staphylokokken bei 15minütiger Einwirkungsdauer der Novutoxlösung ihre Lebensfähigkeit einbüßen, nicht bestätigen. Selbst nach 4stündiger Einwirkung wurden jeweils noch 1—2 Staphylokokkenkolonien gefunden. Gegenüber Streptokokken war der bactericide Einfluß stärker. Bei der im Vergleich zu Staphylokokken an sich geringeren Widerstandskraft von Streptokokken ist mit deren Abtötung nach 15 Minuten zu rechnen. Für Colibacillen gilt etwa das gleiche. Allerdings wies die stärker infizierte Lösung nach 15 Minuten noch 8 lebensfähige Keime auf, während sich Lösung A zu diesem Zeitpunkte bereits steril zeigte. Sehr wenig wirkte sich die antiseptische Wirkung des Novutox auf Heubacillen aus. Nach 24stündiger Einwirkung war zwar eine Abnahme bis zur Hälfte der ursprünglichen Einsaat zu verzeichnen, aber eine Abtötung aller Keime war in dieser Zeit nicht zu erreichen. Auch *E. Bergin*[1] hat ja darauf hingewiesen, daß sporenbildendes Material durch Novutox kaum beeinflußt wird.

Noch schwächer als bei Novutox erwies sich in meinen Versuchen die antiseptische Kraft der Sterocainlösung. Wie aus den Tabellen hervorgeht, war innerhalb von 4 Stunden lediglich eine Abtötung von Streptokokken zu verzeichnen. Heubacillen und Staphylokokken wurden selbst binnen 24 Stunden kaum beeinflußt. Colibacillen verminderten sich in dieser Zeit etwa um $^2/_3$.

Zu beachten ist endlich, daß auch bereits in gewöhnlicher physiologischer NaCl-Lösung sich nach 24 Stunden eine gewisse Keimverminderung zeigte, die besonders beim Beimpfen mit Streptokokken zum Ausdruck kam.

Diese Ergebnisse vermindern die praktische Brauchbarkeit der geprüften Injektionslösungen doch recht beträchtlich. Abgesehen davon, daß Novutox wie auch Sterocain auf das Gewebe reizauslösend wirken und damit ihre Verwendbarkeit bereits stark beeinträchtigt ist, erfüllen diese Injektionsflüssigkeiten auch nicht die Forderung, daß sie sich rasch und sicher selbst sterilisieren. Bei Vermeidung der Fehler, wie sie z. B. *Donekes* Versuchsanordnung zeigt, läßt sich beweisen, daß Novutox nicht fähig ist, innerhalb von 2 oder 3 Minuten Keime, die während dieser Zeit in die Lösung hineingelangt sind, unschädlich zu machen. Die bei unsauberem Arbeiten während der Injektionsmaßnahmen entstehende Infektionsgefahr wird also durch Verwendung der untersuchten, Desinfektionsmittel enthaltenden Lösungen nicht beseitigt, vielmehr ist Grund zu Befürch-

[1] Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 44.

tung gegeben, daß der Praktiker im Vertrauen auf die angeblich starke autogene Sterilisationskraft dieser Injektionsflüssigkeiten nur zu leicht die Regeln der Asepsis ganz außer acht läßt. Sterocain und besonders Novutox besitzen zwar bactericide Eigenschaften, aber ihre Kraft reicht bei weitem nicht aus, um den Lösungen ideale antiseptische Fähigkeiten zu verleihen. Es kann also keine Rede davon sein, daß das Problem der sich selbst keimfrei machenden Injektionslösung, die die unerwünschte physikalische Sterilisierung vermeidbar machen würde, durch die Schaffung der Präparate Novutox und Sterocain gelöst worden sei.

b) Nipasol-Natrium.

In neuester Zeit hat nun in der Zahnheilkunde ein Mittel Eingang gefunden, dessen Eigenschaften es als Zusatzdesinfiziens zur Novocainlösung geeignet erscheinen ließen. Es handelt sich um das von der Nährmittelfabrik Penner hergestellte Präparat „*Nipasol-Natrium*".

Nipasol-Natrium ist die Natriumverbindung des Nipasols, des Propylesters der Paraoxybenzoesäure. 1928 wies zuerst *Th. Sabalitschka*[1] darauf hin, daß die Ester der Paraoxybenzoesäure weit stärkere antiseptische Wirkung besäßen als die Säure selbst. Er beobachtete bei der Veresterung ein allmähliches Ansteigen der desinfektorischen Kraft mit der Zunahme des Alkyls. Am stärksten wirksam erwies sich das mit Benzylalkohol veresterte Präparat. Gemessen an dem Grad der Entwicklungshemmung auf Staphylococcus aureus zeigte der Methylester 1,6mal so starke Wirkung als die freie Paraoxybenzoesäure. Der Benzylester wirkte noch etwa 57mal stärker. Im Vergleich zu Phenol verhielt sich die keimtötende Kraft des Propylesters wie 15:1, die entwicklungshemmende Wirkung wie 17:1.

Die Toxizität der Paraoxybenzoesäureester ist nach den Angaben verschiedener Autoren äußerst gering. *K. Schübels* und *J. Mangers*[2] Untersuchungen zeigten, daß bei chronischer Verfütterung des Methyl-, Äthyl- und Propylesters keine kumulative Wirkung festzustellen war. Im Organismus von Kaninchen, Katze und Hund erfolgte eine Zerlegung der 3 Ester, wobei sich Paraoxybenzoesäure bildete, die in Form von Salzen durch die Nieren ausgeschieden wurde. Vom Propylester wirkten beim Hund und beim Kaninchen 3—4 g pro Kiligramm Körpergewicht toxisch, 6 g tödlich. Ähnliche Werte ergaben sich für Methyl- und Äthylester, die somit etwa 2—4mal unschädlicher waren als die freie Benzoesäure. Wie *Th. Sabalitschka*[3] berichtet, zeigte auch der Benzylester ebenso geringe Giftigkeit. Einem Meerschweinchen von 720 g Gewicht wurde 19 Tage lang 1 g Benzylester verabfolgt, wobei keine Schädigung der Gesundheit festgestellt werden konnte. Die Giftigkeit der Ester verringert sich also mit der Größe des Alkyls, während sich ihre bactericide Wirkung in demselben Maße steigert.

Seither fanden die Ester der p-Oxybenzoesäure nur als Konservierungsmittel in der pharmazeutischen und Nährmittelindustrie Verwendung. Lediglich in der Hamburger Augenklinik sind Einträufelungen von 0,1proz. Methylester mit gutem Erfolg angewandt worden. Vor kurzer Zeit wurde nun auch in der zahnärztlichen Literatur auf ihre spezielle Anwendungsmöglichkeit aufmerksam gemacht. *Kneidinger*[4] sieht in ihnen einen besseren Ersatz für die Benzoesäure, die in antiseptischen Mundwässern verordnet wird. Die geringe Giftigkeit und die Geschmacks- und Geruchlosigkeit jener Ester läßt sie hierfür besonders geeignet erscheinen. *Kneidinger* berichtet ferner über gute Erfah-

[1] Apothekerztg **1928**, Nr 45 — Arch. Pharmaz. **1930**, H. 9.
[2] Arch. exper. Path. **146**, H. 3—4.
[3] Arch. Pharmaz. **1930**, H. 9.
[4] Zahnärztl. Rdsch. **1930**, Nr 23.

rungen, die er mit einem nach *Sabalitschka* sehr stark bactericid wirkendem Gemisch von Propyl-, Benzyl- und Dichlorester bei der antiseptischen Wurzelbehandlung gemacht hat.

Die Anwendung des Propylesters als Zusatzdesinfiziens zu Injektionslösungen hat *Leschke*[1] zuerst empfohlen. Er erachtet ebenfalls einen antiseptischen Zusatz für unbedingt notwendig, da die übliche Erhitzung einer Injektionsflüssigkeit auf 100—105° nicht imstande sei, mit Sicherheit die Sterilität zu gewährleisten, eine Erwärmung auf 120° im Autoklaven, die allein dieser Forderung gerecht werden könnte, aber nur in den seltensten Fällen praktisch möglich wäre. Die selbstbereitete Lösung zieht der Verf. dem Ampullensystem vor, da dieses sehr leicht „zum Schematismus in der Dosierung verführe", und außerdem bedeutend kostspieliger sei. Das Problem eines geeigneten Zusatzdesinfiziens sieht *Leschke* in der Anwendung der Paraoxybenzoesäureester gelöst. Am besten eignet sich hierfür nach seinen Angaben die Natriumverbindung des Propylesters (Nipasol-Natrium), da sie eine weit größere Wasserlöslichkeit als der reine Propylester (Nipasol) aufweist. Der Benzylester erwies sich trotz stärkerer Desinfektionswirkung wegen seiner gleichfalls geringeren Wasserlöslichkeit als weniger brauchbar. In der entwicklungshemmenden und bactericiden Kraft des Nipasols und Nipasol-Natriums ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede. Ersteres hemmte in einer Konzentration von 0,04—0,06%, letzteres in Konzentration von 0,06—0,07% das Wachstum von Mikroorganismen und tötete sie nach mehrtägiger Einwirkung ab. Als Testobjekte dienten Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Typhus-, Paratyphus-, Gasbrand- und Colibacillen. Auf Grund seiner Untersuchungen empfahl *Leschke* Nipasol-Natrium in 3fach stärkerer Konzentration, nämlich 0,2proz. als Zusatzdesinfiziens zu Injektionslösungen zu verwenden. *Leschke* hält diese Konzentration für durchaus unschädlich, da subcutane, intramuskuläre und intravenöse Injektionen großer Mengen von 0,2proz. Nipasol-Natrium vollkommen reizlos vertragen wurden. Selbst die intravenöse Injektion einer weitaus stärkeren Lösung (2 ccm einer 10proz. Lösung) verursachte nur vorübergehend Gefäßerweiterung und Schwindelgefühl.

Ich prüfte zunächst die desinfizierenden Eigenschaften des Nipasol-Natriums und fand die Angaben darüber voll und ganz bestätigt. Nach Vorschrift stellte ich mir eine Stammlösung von 4 g Nipasol-Natrium in 6 ccm kaltem Leitungswasser her. Diese Lösung wurde in entsprechender Weise verdünnt. Sodann versetzte ich je 10 ccm steriler Novocain-NaCl-Flüssigkeit mit einem 0,2-, 0,1- und 0,06proz. Zusatz von Nipasol-Natrium und ließ die verschiedenen Lösungen in sterilen Schälchen offen stehen. Nach Ablauf bestimmter Einwirkungszeiten wurden je 0,5 ccm in 10 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung übertragen und von dieser Verdünnung je 0,5 ccm in Bouillon gebracht bzw. zu Agarplatten verarbeitet. Als Kontrolle diente in gleicher Weise behandelte NaCl-Lösung. Die nach 48stündiger Bebrütung erfolgte Ablesung bzw. Keimzählung hatte das in Tab. 9 zusammengestellte Ergebnis. Die angegebenen Keimzahlen sind Durchschnittswerte aus 3 verschiedenen Versuchsreihen (siehe Tab. 9).

[1] Münch. med. Wschr. **1930**, Nr 47.

Tabelle 9.

Einwirkungszeit	Bouillon				Agar			
	0,2%	0,1%	0,06%	Kontrolle	0,2%	0,1%	0,06%	Kontrolle
2 Min.	—	—	—	± (?)	0	0	0	0
15 „	—	—	—	±	0	0	0	1
4 Std.	—	—	—	±	0	0	0	3
24 „	—	—	—	+	0	0	0	9
72 „	—	—	—	+	0	0	0	21

Die lediglich in der Kontroll-NaCl-Lösung nachweisbaren Luftbakterien bestanden in der Mehrzahl aus weißwachsenden Staphylokokken und Sarcinearten. Diesen gegenüber wahrten die Lösungen mit dem Zusatz von Nipasol-Natrium ihre volle Sterilität.

Auch in einer 2. Versuchsreihe, in der ich mit Nipasol-Natrium versetzte Injektionslösungen künstlich infizierte, traten dessen stark bactericide Eigenschaften ebenfalls deutlich hervor. Als Testobjekte benutzte ich sowohl Staphyloccocus aureus wie auch Streptokokken, Coli- und Heubacillen. Je 0,2 ccm einer Novocain-NaCl-Lösung mit 0,2-, 0,1- und 0,06proz. Zusatz von Nipasol-Natrium wurden mit einer halben Öse einer 24stündigen Bouillonkultur dieser Keime infiziert. Nach gewissen Einwirkungszeiten übertrug ich 0,3 ccm in 50 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung und goß von dieser Verdünnung 0,2 ccm in Agarplatten aus. Zur Kontrolle wurde physiologische Kochsalzlösung in gleicher Weise beimpft und verarbeitet. Nach 48stündiger Bebrütung erfolgte Keimzählung. Diese Versuche wurden im Abstand von einigen Tagen 2mal wiederholt. Die in Tab. 10—13 angegebenen Werte für die Anzahl der Keime sind Durchschnittsresultate aus diesen 3 Versuchsreihen (s. Tab. 10—13).

Tabelle 10. *Infektion mit Staphylococcus aureus.*

Einwirkungszeit	0,2%	0,1%	0,06%	Kontrolle
2 Min.	2	11	67	114
15 „	0	0	15	110
4 Std.	0	0	3	105
24 „	0	0	0	111

Tabelle 11. *Infektion mit Streptokokken.*

Einwirkungszeit	0,2%	0,1%	0,06%	Kontrolle
2 Min.	0	7	39	129
15 „	0	0	2	128
4 Std.	0	0	0	125
24 „	0	0	0	98

Tabelle 12. *Infektion mit Bact. coli.*

Einwirkungszeit	0,2%	0,1%	0,06%	Kontrolle
2 Min.	0 (?)	363	900	etwa 1200
15 „	0	0	572	„ 1200
4 Std.	0	0	0	„ 1200
24 „	0	0	0	„ 1000

Tabelle 13. *Infektion mit Heubacillen.*

Einwirkungszeit	0,2%	0,1%	0,06%	Kontrolle
2 Min.	16	29	38	41
15 „	10	14	24	44
4 Std.	6	10	20	42
24 „	3	9	14	38

Es zeigte sich also, daß der Novocainlösung durch den Zusatz von Nipasol-Natrium eine sehr starke bactericide Kraft verliehen wird. Bei einem Zusatz von 0,2% machte sich diese Eigenschaft schon innerhalb ganz kurzer Einwirkungsdauer deutlich bemerkbar. Colibacillen und Streptokokken waren nach 2 Minuten abgetötet, Staphylokokken waren nach dieser Zeit nur noch vereinzelt lebensfähig. Stärkere Widerstandskraft zeigten Heubacillen. Eine völlige Abtötung innerhalb der angegebenen Einwirkungszeiten war bei diesen sporenbildenden Keimen nicht möglich. Ein Zusatz von 0,1% Nipasol-Natrium vermochte nichtsporenbildende Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken und Colibacillen innerhalb von 15 Minuten, ein solcher von 0,06% Colibacillen und Streptokokken innerhalb von 4 Stunden, Staphylokokken innerhalb von 24 Stunden abzutöten.

Im Nipasol-Natrium scheinen wir also ein Mittel zu besitzen, das dem Ideal eines Zusatzdesinfiziens näher steht als die bisher bekannten Präparate. Die Brauchbarkeit eines Zusatzantisepticums hängt jedoch nicht allein von seiner desinfektorischen Kraft ab. Es muß auch zweitens — abgesehen, daß es keine Giftwirkungen entfaltet — vom Gewebe vollkommen reizlos vertragen werden, und es darf drittens den Wirkungsgrad der Injektionslösung nicht abschwächen. In meinen eigenen Versuchen konnte ich die Angaben *Leschkes* einer völligen Reizlosigkeit gegenüber dem Gewebe nicht ganz bestätigen. Ich injizierte Versuchspersonen und mir selbst etwa 0,5 ccm einer Novocain-Suprareninlösung, der ein 0,2- bzw. 0,1proz. Zusatz von Nipasol-Natrium zugefügt war, intracutan in den Unterarm. Bei Verwendung des stärkeren Zusatzes blieb durchweg eine leichte Rötung des infiltrierten Gewebes zurück, die erst nach etwa 24 Stunden schwand. Nach 0,1% Nipasol-Natrium trat diese Rötung nach Aufhören der anästhetischen Wirkung in weit schwächerem Grade auf und schwand schon nach einigen Stunden. Zur Nekrose oder nachhaltigen Schädigung des Gewebes kam es nicht. Die zweite Forderung der völligen Reizlosigkeit einer mit einem Desinfiziens versetzten Injektionslösung erwies sich also beim Nipasol-Natrium nicht als völlig erfüllt.

Was die dritte Forderung anlangt, daß das Desinfiziens keinen chemischen, den anästhetischen Effekt der Injektionslösung herabmindernden Einfluß haben dürfe, so wurden von mir hierüber keine Untersuchungen angestellt, zumal solche über den Rahmen dieser Arbeit hinausgegangen wären.

Auch in der Literatur finden sich bisher keine Angaben darüber, ob die anästhetische Wirkung des Novocains durch den Zusatz von Nipasol-Natrium irgendwie beeinträchtigt wird. *Leschke*[1] berichtet lediglich, daß den Derivaten

[1] Münch. med. Wschr. **1930**, Nr 47.

der Paraoxybenzoesäure sogar selbst eine „leicht anästhesierende Wirkung" zukommt, die also diejenige des Novocains möglicherweise verstärkt.

Bei der Herstellung der Novocain-Nipasol-Natriumlösung machte sich mir ein Umstand etwas nachteilig bemerkbar. Das Antisepticum wurde der Lösung nach Vorschrift tropfenweise zugesetzt. Mit jedem Tropfen trat eine milchige Trübung der Novocainlösung ein, die bis zu einer Konzentration von etwa 0,15% durch Umschütteln leicht wieder beseitigt werden konnte. Bei höherer Konzentration blieb diese Trübung bestehen. Leichte Erwärmung auf etwa 50—60° brachte sie zwar zum Verschwinden, doch beim Erkalten trat wieder Trübung ein. Trotz dieses Schönheitsfehlers erscheint Nipasol-Natrium jedenfalls infolge seiner geringeren Giftigkeit und seiner starken bactericiden Wirkung als geeigneter als die bisher bekannten Zusatzdesinfizientien.

2. Sterile Aufbewahrung von Injektionsflüssigkeiten in Entnahmegefäßen ohne Zusatzdesinfiziens.

Wenn *Leschke*[1] die Forderung erhebt, daß Injektionsflüssigkeiten mit antiseptischen Zusätzen versehen werden müssen, um sie dauernd steril zu erhalten, so kann sich das doch nur auf solche Injektionsmittel beziehen, die bei höheren Temperaturen ihre Brauchbarkeit einbüßen, und deshalb auf keine andere Weise keimfrei gemacht werden können. Die Novocainlösung dagegen bedarf eines solchen Zusatzes nicht, da sie die Hitzesterilisierung verträgt, ohne in ihrer chemischen Konstitution Veränderungen zu erfahren oder in ihrem Wirkungsgrad nennenswert beeinträchtigt zu werden. Allein die Möglichkeit einer späteren Infektion der einmal sterilisierten Flüssigkeit kann den Zusatz eines Desinfiziens gerechtfertigt erscheinen lassen. Aus diesem Grunde ist die Frage der *Aufbewahrung einer Injektionsflüssigkeit* von großer Wichtigkeit. Wenn es gelänge, die Injektionsflüssigkeit so aufzubewahren, daß die Möglichkeit der Infektion gänzlich ausgeschlossen ist, so brauchten wir ein Antisepticum, das außerdem die Qualität der Lösung beeinträchtigen kann und sich — wie das bisher bei allen Zusatzdesinfizientien der Fall ist — dem Gewebe gegenüber nicht völlig indifferent verhält, überhaupt nicht zuzusetzen. Die zahnärztliche Lokalanästhesie muß in dieser Hinsicht eine gewisse Sonderstellung gegenüber der großen Chirurgie einnehmen, denn, wie *Seidel*[2] sehr treffend sagt, „tritt gerade bei den oft geringfügigen Eingriffen, für die der Zahnarzt die Lokalanästhesie anwendet, das Postulat viel mehr in den Vordergrund, daß sowohl das Allgemeinbefinden des Patienten wie auch der Heilungsverlauf der Wunde in keiner Weise beeinträchtigt werden darf".

Kommt man also aus diesen Gründen schließlich zur Ablehnung eines antiseptischen Zusatzes zur Novocainlösung, dann muß allerdings gefordert werden, daß die Kautelen, unter denen die zusatzfreie Lösung aufbewahrt wird, die absolute Keimfreiheit der Flüssigkeit und das Keimfreibleiben auch bei der Entnahme verbürgen. Die Zahl der Aufbewahrungsgefäße, die hierfür empfohlen wurden, ist recht groß.

[1] Münch. med. Wschr. **1930**, Nr 47.
[2] Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1913**, 627.

a) Verfahren nach Seidel.

Vor etwa 20 Jahren hat *Seidel*[1] ein Verfahren ausgearbeitet und empfohlen, durch das das Problem der sterilen Aufbewahrungs- und Entnahmemöglichkeit von Injektionsflüssigkeiten in einwandfreier Weise gelöst schien.

Zum Verständnis des Herstellungsganges der nach diesem System zubereiteten Novocain-NaCl-Suprareninlösung sollen die beigefügten Abbildungen dienen. In einem von *Seidel* konstruierten Fläschchen, das aus gewöhnlichem Glas besteht und gleichzeitig als Zubereitungs- und Aufbewahrungsgefäß benutzt wird (Abb. 1), werden einige Novocain-NaCl-Tabletten (Tablette D der Höchster Farbwerke) in entsprechender Menge doppeltüberdestillierten Wassers gelöst. Die Tabletten werden mit sterilen Pinzetten unter aseptischen Kautelen der Fabrikpackung entnommen und in das Gefäß übertragen. Sodann wird das Fläschchen mit der Lösung in einem elektrisch geheizten Spezialdampftopf mit Einsatz (Abb. 2) etwa 10—15 Minuten bei 100° sterilisiert, nach dieser Zeit

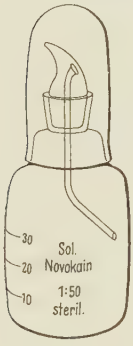

Abb. 1.

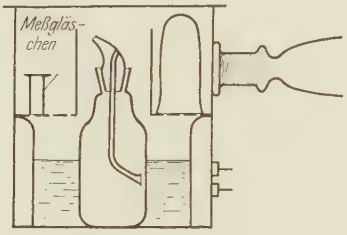

Abb. 2.

Abb. 3.

Abb. 4.

mit der im Einsatz des Dampftopfes sterilisierten Kappe verschlossen und aufbewahrt. Der ringförmige Raum des Deckels ermöglicht auch die Unterbringung zur Sterilisation der im folgenden beschriebenen Meßpipette und der Meßgläser.

Vor dem Gebrauch entnimmt man dem Gefäß einige Kubikzentimeter Flüssigkeit und versetzt sie in einem kleinen sterilen Meßgläschen mit entsprechender Suprarenindosis (Abb. 3). Die genaue Dosierung der Suprareninmenge geschieht mit Hilfe der *Seidel*schen Pipette. Ein Tropfen dieser Pipette enthält 0,00003 g Suprarenin. Zur Verwendung kommt die von den Höchster Farbwerken hergestellte sterile Suprareninflüssigkeit 1:1000. Abb. 4 stellt das Suprarenindosierungsgefäß nach *Seidel* dar.

Auch dieses Verfahren habe ich geprüft, um festzustellen, ob derart hergestellte Injektionslösungen keimfrei sind und sich auch bei längerer Aufbewahrung steril erhalten. Bei der Zubereitung der Novocainlösung kann man trotz streng beobachteter Asepsis kaum annehmen, daß tatsächlich kein Keim in die Flüssigkeit gelangt ist, da die Möglichkeit der Luftinfektion nicht vollkommen ausgeschaltet werden kann. Ich habe daher zunächst geprüft, ob die Sterilisierung im Spezialdampftopf genügt, den Inhalt des Gläschens auch bei verhältnismäßig starker künstlicher Infektion keimfrei zu machen.

[1] Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1913**, H. 8.

Das *Seidel*sche Fläschchen wurde zu diesem Zwecke mit 30 ccm physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und im Autoklaven 20 Minuten bei 120° sterilisiert. Ich benutzte zur Infektion Heubacillen, Staphylococcus aureus, Colibacillen und Streptokokken. Diese 4 Bakterienarten wurden wiederum verwendet, da der verschiedene Grad ihrer Widerstandsfähigkeit Rückschlüsse auf das Verhalten auch anderer in Betracht kommender Mikroorganismen zuläßt. Der Inhalt des Gefäßes wurde mit je einem Tropfen einer 24stündigen Bakterienbouillon und in einem weiteren Falle durch Eintauchen nichtsteriler Gegenstände (ungewaschener Finger, Ampullenfeile, nichtsteriler Spritzenkanülen) infiziert und dann im Spezialdampftopf sterilisiert, wie es Abb. 2 angibt. Nach Ablauf der in Tab. 14 angegebenen Einwirkungszeiten entnahm ich dem Gläschen etwa 1 ccm und brachte diesen in Bouillon. Das Ergebnis nach 24stündiger Bebrütung gibt folgende Übersicht wieder:

Tabelle 14.

Infektion durch	Moment des Kochens	1/2 Min.	1 Min.	1 1/2 Min.	2 Min.	3 Min.	4 Min.	5 Min.	6 Min.	8 Min.	10 Min.
Heubacillen.	+	+	+	+	+	±	±	—	—	—	—
Staphylok. .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Coli	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Streptok.. .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Verunreinig.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Diese Versuche wurden 3mal angestellt und zeigten in ihren Resultaten keine wesentliche Abweichung. Die Heubacillen erwiesen sich, wie es anzunehmen war, erheblich widerstandsfähiger als die übrigen Bakterienstämme. Nach 5minütiger Einwirkungszeit konnte ich aber auch hier in keinem Falle mehr lebensfähige Keime feststellen, während nach 4 Minuten in einem Falle noch Trübung der Bouillon infolge Heubacillenwachstum zu beobachten war. Streptokokken, Staphylokokken und Bact. coli erwiesen sich stets als abgetötet, wenn das Wasser im Dampftopf eine Temperatur von 100° erreicht hatte. Auch die verunreinigte Flüssigkeit zeigte sich in diesem Augenblick wieder steril.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die von *Seidel* angegebene Sterilisierung im Spezialdampftopf die Keimfreiheit einer Lösung verbürgt. Alle in Frage kommenden pathogenen Mikroorganismen entsprechen in ihrem verschiedenen Resistenzgrad etwa dem eines der verwandten Testobjekte. Man kann also im gegebenen Falle mit Sicherheit auch ihre Abtötung erwarten. Wenn *Seidel* eine 10—15minütige Sterilisierung empfiehlt, so erreicht er dadurch einen 2- bis 3fachen Sicherheitsfaktor, da schon in der Zeit von 5—6 Minuten alle in Frage kommenden Keime, sogar die sehr resistenten sporenbildenden Heubacillen abgetötet werden.

Auch die Prüfung der Eignung des *Seidel*schen Gläschens als Aufbewahrungsgefäß für die Novocainlösung ließ bei seiner äußerst sinnreichen Konstruktion günstige Ergebnisse erwarten. Die Entnahme der Flüssigkeit setzt den Inhalt kaum der Möglichkeit der Infektion aus. Beim Ausgießen verschließt man während der Neigung des Fläschchens aus vertikaler in horizontale Lage das

Luftzuführungslöchelchen an der Gußvorrichtung mit dem Finger, da sonst Flüssigkeit in das Steigrohr tritt und dadurch das Ausfließen der Lösung verhindert wird. In horizontaler Lage läßt man dann durch Aufheben des Fingers der Luft mehr oder weniger freien Zutritt und reguliert auf diese Weise den gewünschten Flüssigkeitsstrahl.

Seidel empfiehlt, das Luftzuführungslöchelchen noch mit einem trockenen, sterilen Wattebäuschchen zu verschließen, um die eintretende Luft zu filtrieren. Diese Maßnahme erwies sich jedoch als nicht erforderlich, da ohnehin ein Hineingelangen von Keimen in die Injektionsflüssigkeit durch die Luftzuführungsöffnung niemals erfolgte. Zur Prüfung wurde das Fläschchen mit 30 ccm steriler Bouillon gefüllt, 20 Minuten bei 120° im Autoklaven sterilisiert und dann im Brutschrank bei 37° aufbewahrt. Ich goß täglich mehrmals eine kleine Menge Bouillon heraus. Nach 10tägiger Beobachtung zeigte die im Aufbewahrungsgefäß enthaltene Bouillon nicht den geringsten Trübungsgrad. Zweifache Wiederholung des Versuchs brachte kein anderes Resultat, obwohl die Aufbewahrungszeit in einem Falle auf $^1/_2$ Monat ausgedehnt wurde.

Das *Seidel*sche Fläschchen ist also als Aufbewahrungsgefäß für die Novocainlösung sehr gut geeignet. Es ist imstande, seinen Inhalt bei sachgemäßer Handhabung vor einer Infektion zu schützen.

In einer Reihe weiterer Versuche fand ich die Tatsache bestätigt, daß die nach den Angaben *Seidels* hergestellte und aufbewahrte Novocainlösung auch in der Praxis vollkommen keimfrei ist. Ich untersuchte während eines Vierteljahrs etwa alle 2—3 Tage die in der Zahnärztlichen Poliklinik der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. *Seidel*) verwendete, unter den genannten Kautelen zubereitete Lösung auf ihren Keimgehalt. Zu diesem Zweck entnahm ich einem Aufbewahrungsgefäß einige Kubikzentimeter Flüssigkeit, die meistens schon vor 1—2 Tagen im Spezialdampftopf sterilisiert worden war, und brachte je 1 ccm in Nährbouillon bzw. zur Prüfung auf Anaerobier in Leberbouillon. Gleichzeitig wurde jedesmal eine zweifach angestellte Keimzahlprüfung in je 1,0, 0,1 und 0,01 ccm der zu Agarplatten verarbeiteten Lösung vorgenommen. Die Ergebnisse wichen nicht in einem einzigen Falle von den in Tab. 15 und 16 wiedergegebenen Resultaten ab, die stets eine völlige Keimfreiheit zeigten (s. Tab. 15 und 16).

Tabelle 15.

Nährboden	Ergebnis
Bouillon	—
Tarozzi-Bouillon unter Pyrogallol KOH gezüchtet	—

Tabelle 16. *Keimzählung in Agar.*

Konzentration	1. Reihe	2. Reihe
1,0	0	0
0,1	0	0
0,01	0	0

Ich prüfte ferner, ob die Lösung nicht etwa durch den späteren Zusatz des Suprarenins ihre Keimfreiheit einbüßt. Die Konstruktion des *Seidel*schen

Suprarenindosierungsgefäßes ließe es immerhin zu, daß man mit einer infizierten Flüssigkeit rechnen könnte. Ich untersuchte in analoger Weise während eines Vierteljahres etwa zweimal wöchentlich einige Kubikzentimeter Novocainlösung mit einem Zusatz von 2 Tropfen Suprarenin 1:1000 aus der *Seidel*schen Tropfpipette pro 3 ccm Novocainflüssigkeit auf ihren Keimgehalt. Die Lösungen wurden aus den Gefäßen, die in der Zahnärztlichen Poliklinik der Universität Marburg im Gebrauch standen, entnommen. In keinem Falle konnte ich auch nur einen lebenden Keim feststellen.

Bestätigt wurde dieses Ergebnis noch durch einen anderen Versuch. Mehrmals entnahm ich demselben Suprareningefäß 5 Tropfen der Lösung und brachte sie in 10 ccm sterile Bouillon, die 48 Stunden bei 37° bebrütet wurde. Niemals trat Keimwachstum ein. Die Suprareninlösung, die nach den Angaben *Seidels* täglich frisch aus dem Fabrikgefäß mit steriler Pipette in das im Spezialdampftopf sterilisierte Suprarenindosierungsgefäß übertragen wird, erwies sich also stets als vollkommen keimfrei.

Diese Ergebnisse beweisen, daß das schon vor langer Zeit von *Seidel* empfohlene Verfahren der selbst hergestellten Novocainlösung in bakteriologischer Beziehung vollkommen einwandfreie Injektionsmittel liefert. Das Problem der Herstellung und Aufbewahrung von Injektionsflüssigkeiten ist also hierbei in einer Weise gelöst, die den gestellten Anforderungen in hohem Maße gerecht wird.

b) Münchsches Gefäß.

Vor etwa einem Jahre machte *F. C. Münch*[1] auf ein von ihm selbst konstruiertes Gläschen aufmerksam, dessen Eigenschaften eine gute Brauchbarkeit versprachen. Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, handelt es sich um einen Erlenmeyerkolben, in dessen Öffnung eine eingeschliffene Ausgußvorrichtung eingesetzt wird (Abb. 6). Das Gefäß ist aus braunem Glas und wird durch einen aufgeschliffenen Überwurfdeckel (Abb. 7) verschlossen. Seine Konstruktion lehnt sich eng an die des *Seidel*schen Gläschens an.

Abb. 5.

Abb. 6.

Abb. 7.

An der Innenseite des Kolbens befindet sich ein etwa 2 cm breiter Feinsilberstreifen. *F. C. Münch* bezeichnet die Wirkung des Silbers als „probates Hilfsmittel, das zur Entkeimung und Keimfreihaltung des Wassers seit langem wissenschaftlich anerkannt, für unsere besonderen Zwecke jedoch bisher noch nicht verwendet worden ist[2]." Wie der Verf. weiter berichtet, habe er seither „stets eine keimfreie und zugleich keimtötende Injektionsstammlösung zur Verfügung, die trotz ihrer autosterilen Eigenschaften keinerlei chemische Umwandlung in irgendwie nachteiligem Sinne erfuhr. Die Methode wurde bakteriologisch, chemisch und klinisch erprobt und zeigte bisher nur die günstigsten Resultate[3]." Das *Münch*sche Gläschen dient sowohl als Aufbewahrungs-

[1] Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1930**, 238.
[2] Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1930**, 298.
[3] Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1930**, 298.

wie auch als Zubereitungsgefäß. Nach den Angaben des genannten Autors wird der Erlenmeyerkolben bis zum Teilstrich für 100 ccm mit Leitungswasser gefüllt, das im Gefäß „ordentlich" abgekocht wird. Nach dem Erkalten wird dem Wasser der Inhalt einer Trockenampulle zugesetzt, die „das chemisch reine, physiologisch äquilibrierte Salzgemisch in garantiert keimfreier und unverfälschter Beschaffenheit enthält". (Novoampulle nach *Münch.*) Die Salze lösen sich unter Umschütteln, und die Stammlösung ist fertiggestellt. Es wird also jedes unnötige Umschütten vermieden.

Im folgenden habe ich festzustellen versucht, ob das *Münch*sche Gefäß in der Tat sich in jeder Hinsicht als geeignet erweist und ob die Wirkung des Silbers ausreicht, um die Lösung dauernd steril zu erhalten.

Ich füllte zunächst das Gefäß mit 100 ccm physiologischer NaCl-Lösung und sterilisierte Glas und Flüssigkeit 20 Minuten bei 120° im Autoklaven. Nach dem Erkalten infizierte ich die Lösung mit 10 Ösen einer 24stündigen Bakterienbouillonkultur. Als Testobjekte dienten Staphylococcus aureus, Bact. coli und Streptokokken. Nach Ablauf bestimmter Einwirkungszeiten — Aufbewahrung im Dunkeln bei Zimmertemperatur — wurden je 0,5 ccm der beimpften NaCl-Lösung zu Agarplatten verarbeitet. Zur Kontrolle infizierte und beimpfte ich 100 ccm physiologische NaCl-Lösung in gewöhnlichem Erlenmeyerkolben auf dieselbe Weise. Das Ergebnis der Keimzählung der aufgegangenen Kolonien auf den Agarplatten gibt die folgende Tabelle wieder (s. Tab. 17).

Tabelle 17.

Einwirkungszeit	Staphylokokken		Streptokokken		Bact. coli	
	I Münchsches Gefäß	II Kontrolle	I Münchsches Gefäß	II Kontrolle	I Münchsches Gefäß	II Kontrolle
2 Min.	10000	10000	8000	8000	12000	12000
15 „	10000	10000	8000	8000	12000	12000
4 Std.	10000	10000	8000	8000	12000	12000
24 „	10000	10000	6000	6000	11000	12000
72 „	10000	10000	1000	1000	10000	10000
5 Tage	8000	8000	400	500	7000	7000

Die Tabelle zeigt, daß innerhalb von 3 Tagen keinerlei Einwirkung des Silbers auf Staphylokokken festzustellen war. Colibacillen zeigten nach 72 Stunden eine geringe Abnahme. Streptokokken verminderten sich während dieser Zeit etwa auf den 8. Teil der ursprünglichen Einsaat. Nach 5 Tagen war bei allen Keimen eine deutliche Abnahme zu verzeichnen, am stärksten bei den Streptokokken. Vor dem Beginn eines jeden Versuches wurde der an der Innenfläche angebrachte Silberstreifen mit einem Wattebausch mechanisch gereinigt, um die Möglichkeit einer durch irgendwelche Niederschläge beeinträchtigten Wirkung des Silbers auszuschließen. Die Versuche wurden dreifach ausgeführt und ergaben stets die gleichen Resultate. Die Keimzahlen der in gewöhnlichen Erlenmeyerkölbchen aufbewahrten Kontrollflüssigkeiten verhielten sich im wesentlichen ebenso wie im *Münch*schen Gefäß. Es ist also mit Sicherheit anzunehmen, daß die Verminderung der zur Einsaat gelangten Bakterien nicht

auf die Einwirkung des Silbers, sondern wahrscheinlich auf das Fehlen jeglichen Nährstoffes in der infizierten Lösung zurückzuführen ist.

In einem 2. Versuch wurden 100 ccm physiologische Kochsalzlösung, die ebenfalls mit dem Gefäß im Autoklaven sterilisiert wurden, durch Eintauchen nichtsteriler Gegenstände (ungewaschener Finger, Ampullenfeile usw.) verunreinigt. Nach bestimmten Einwirkungszeiten brachte ich je 1 ccm in Bouillon und bebrütete 48 Stunden bei 37°. Es ergab sich, daß innerhalb von 5 Tagen im *Münch*schen Gefäß Keime zur Entwicklung gelangten (s. Tab. 18).

Tabelle 18.

Einwirkungszeit	Bouillon
15 Min.	Getrübt
4 Std.	„
24 „	„
48 „	„
72 „	„
5 Tage	„

Ein 3. Versuch, der sich den praktischen Verhältnissen anzupassen suchte, bewies ebenfalls, daß der im Gefäß angebrachte Silberstreifen die Sterilität des Inhaltes nicht verbürgen kann. Ich füllte das Gläschen mit 100 ccm Bouillon und sterilisierte es 20 Minuten bei 120° im Autoklaven. Hierauf wurde täglich mehrere Male eine kleine Menge herausgegossen und in der Zwischenzeit das Gefäß im Brutschrank bei 37° aufbewahrt. Das Ergebnis gibt Tab. 19 wieder (s. Tab. 19).

Tabelle 19.

Einwirkungszeit	Bouillon	Hängende Tropfen	Abstrich auf Agar
Nach 24 Std. . . .	—	—	—
„ 48 „ . . .	—	Haufenkokken, Sarcinen	Weißwachsende Staphylokokken, Sarcinearten

Die Wiederholung dieses Versuchs ergab dasselbe Resultat. In diesem Falle fanden sich außer Staphyloccocus albus und Sarcinen noch kleine, schlanke gramnegative Stäbchen.

Die Versuche mit dem *Münch*schen Gefäß zeigen, daß die Möglichkeit der Infektion einer darin aufbewahrten Injektionsflüssigkeit keineswegs auszuschließen ist, zumal bei der Entnahme der Flüssigkeit das Luftzuführungslöchelchen an der Ausgießvorrichtung mit dem Finger verschlossen werden muß, um den Austritt der gewünschten Lösungsmenge regulieren zu können. Nur zu leicht kommt die Flüssigkeit mit dem Finger in Berührung und wird infiziert. Aus den Ergebnissen meiner Versuche läßt sich entnehmen, daß das *Münch*sche Aufbewahrungsgefäß nicht in der Lage ist, dauernd die Sterilität seines Inhaltes zu gewährleisten. Die Wirkung des an der Innenfläche angebrachten Feinsilberstreifens verleiht einer Flüssigkeit keine nachweisbaren autosterilen Eigenschaften. Die Konstruktion des Gläschens bringt keinerlei Vorteile, sondern eher Nachteile gegenüber dem bereits früher bekannten *Seidel*schen Aufbewahrungsgefäß.

c) *Sterilgläschen nach Hinz-Thim.*

In letzter Zeit wurde von der Firma Braun, Melsungen, das nach *Hinz-Thim* ausgeführte, sog. „Sterilgläschen“ in den Handel gebracht. Das Gefäß

ist aus braunem Glas und faßt etwa 50 ccm. Abb. 8 zeigt seine äußerst sinnreiche Konstruktion. Die Entnahme der Flüssigkeit geht nach der Gebrauchsanweisung der Firma folgendermaßen vor sich: „Nach Abnahme der Kappe wird mit dem auf derselben sitzenden Schlüssel das Steigrohr soweit gedreht, bis der schwarze Strich am Steigrohrkopf genau oberhalb der Marke am Fuße des Halses steht. Sodann wird der Ansatz der senkrecht gehaltenen Spritze in das Gummiröhrchen des Steigrohrs fest eingesteckt, so daß es luftdicht aufsitzt, und nunmehr wird die Lösung entnommen. Nach der Entnahme dreht man das Steigrohr mit dem Schlüssel wieder etwas, um einen vollkommen luftdichten Verschluß des Gläschens zu erzielen."

Der Weg, den die Flüssigkeit bei der Entnahme geht, ist in Abb. 8a durch Pfeile gekennzeichnet. Abb. 8b stellt die Kappe mit Schlüssel dar, Abb. 8c das nach der Flüssigkeitsentnahme gedrehte Steigrohr.

Ich prüfte nun, ob das Gefäß wirklich in der Lage ist, seinen Inhalt bei föterer Entnahme von Flüssigkeit längere Zeit vor einer Infektion zu schützen. Das mit etwa 40 ccm steriler Bouillon gefüllte Gläschen wurde 20 Minuten bei 120° im Autoklaven sterilisiert und dann bei einer Temperatur von 37° im Brutschrank aufbewahrt. Ich entnahm täglich mit steriler Spritze mehrmals eine kleine Menge Bouillon. Nach 15 Tagen war die Bouillon im Aufbewahrungsgefäß nicht getrübt. Ein Wiederholungsversuch ergab dasselbe Resultat.

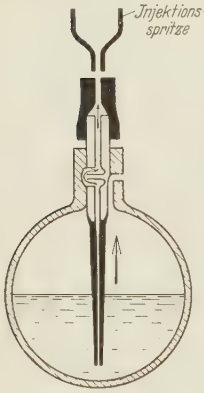

Abb. 8a.

Abb. 8b.

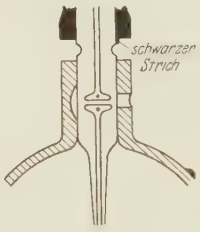

Abb. 8c.

So hervorragende Eigenschaften das Sterilgläschen nun aufweist, zur Aufbewahrung speziell der Novocainflüssigkeit erscheint es jedoch weniger geeignet. Es trifft für das Gefäß dasselbe zu, was auch bei dem Ampullensystem nachteilig ist. Es verführt nämlich zum Schematismus in der Dosierung. Die Injektionsflüssigkeit tritt aus dem Gläschen direkt in den Spritzenzylinder. Die Lösung muß deshalb schon bei der Füllung des Gefäßes einen entsprechenden Zusatz von Suprarenin erhalten. Es ist also keine Möglichkeit vorhanden, die Novocainlösung kurz vor ihrer Gewebsapplikation mit frischer, individuell dosierter Adrenalinmenge zu versehen. Dieser Nachteil des Sterilgläschens könnte zwar bis zu einem gewissen Grade umgangen werden, wenn man in mehreren Gefäßen Lösungen mit verschiedener Suprareninkonzentration herstellen würde. Doch auch diese Methode hat wieder ihre Nachteile, da bei längerer Aufbewahrung des Novocain-Suprarenin-Gemisches, wie sie in den meisten Fällen in Frage kommen würde, chemische Umwandlungen zu befürchten sind. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das von der Firma Braun hergestellte Sterilgläschen in der Reihe der Aufbewahrungsgefäße für Injektionsflüssigkeiten eine beachtenswerte, brauchbare Neuerung bedeutet, die aber zur Aufbewahrung der Novocainlösung nicht besonders geeignet erscheint.

Zusammenfassung.

1. In den Lokalanaesthetica „Novutox" und „Sterocain" besitzen wir 2 Injektionsmittel, denen durch den Zusatz von Chinaderivaten desinfektorische Kraft verliehen ist. Sterocain übt eine weitaus schwächere antiseptische Wirkung aus als die Novutoxlösung. Bei meinen Versuchen zeigte es sich, daß die bactericide Kraft des Novutox allerdings bei weitem nicht so stark ist, wie es vielfach behauptet wird. Beide Präparate werden vom Gewebe nicht vollkommen reizlos vertragen. Bei der Feststellung des p_H ergab sich für Novutox ein Wert von 4,1, für Sterocain ein solcher von 4,8.

2. Besser als die Chinaderivate scheinen sich die Ester der Paraoxybenzoesäure als Zusatzdesinfizientien zu eignen. Ein Zusatz von 0,1—0,2% Nipasol-Natrium zur Novocainlösung verleiht der Flüssigkeit sehr starke bactericide Kraft. Die Giftigkeit der Ester ist relativ gering, doch verhalten auch sie sich dem Gewebe gegenüber nicht absolut indifferent.

3. In der selbstbereiteten Novocainflüssigkeit haben wir noch heute die einwandfreieste Lösung. Allerdings müssen die Kautelen, unter denen sie hergestellt und aufbewahrt wird, die Brauchbarkeit verbürgen. Das von *F. C. Münch* angegebene Aufbewahrungsgefäß hält in bakteriologischer Beziehung nicht das, was man sich davon verspricht. Das Sterilgläschen nach *Hinz-Thim* ist zur Aufbewahrung von Injektionslösungen im allgemeinen gut geeignet. Seine spezielle Anwendung als Aufbewahrungs- und Entnahmegefäß für die Novocainflüssigkeit ist wegen der besonderen Konstruktion des Gläschens nicht zu empfehlen. Das Problem der sterilen Novocainlösung ist in dem Herstellungsverfahren, das *Seidel* angegeben hat, in hervorragender, einwandfreier Weise gelöst. Die Prüfung der Sterilisierung im Spezialdampftopf ergab die besten Resultate. Das *Seidel*sche Aufbewahrungsfläschchen verbürgt bei öfterer Flüssigkeitsentnahme längere Zeit die Sterilität seines Inhaltes. Auch durch die Handhabung des späteren Zusatzes von Suprarenin wird bei Innehaltung der *Seidel*schen Vorschriften eine Möglichkeit der Infektion ausgeschlossen.

Literaturverzeichnis.

Bergin, E., Das Lokalanaestheticum Novutox. Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 44. — *Böhm, E.*, u. *H. Jeglinski*, Über die Wirkung des Nipasols und seiner Homologen auf pharmazeutische Präparate. Pharm. Ztg **1928**, Nr 30. — *Börsner, E.*, Zahnärztl. Rdsch. **1929**, 1534. — *Braun, H.*, Die örtliche Betäubung, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung. Leipzig: Ambr. Barth 1925. — *Bulloch, W.*, Die Lebensfähigkeit von Bakterien in antiseptischen Lösungen. Zbl. Bakter. I Orig. **106**, 21—29. — *Christiani*, Injektionslösungen in Ampullen. Zahnärztl. Rdsch. **1926**, Nr 6. — *Deneke, H.*, Zum Problem der sterilen Injektionslösungen. Zahnärztl. Rdch. **1925**, Nr 7 und 16. — *Fargin-Fayolle, P.*, Zum Thema der Technik der Anästhesierungsinfektionen. Rev. Stomat. **1928**, Nr 12. — *Fischer, G.*, Die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde. Berlin: Hermann Meuser 1925. — *Fliege, H.*, Chinaderivate als Zusatz zu Lokalanaestheticis. Zahnärztl. Rdsch. **1925**, Nr 47 — Über Novutox, die „sich selbst sterilisierende" Injektionsflüssigkeit zur örtlichen Betäubung. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1925**, Nr 18. — *Hammer, F.*, Über Novutox, das autogen sterile Lokalanaestheticum. Melsunger pharm. Mitt. — *Hoff*, Gutachten (über Novutox), Melsunger pharm. Mitt. — *Hofrath*, Die Morgenrothschen Chinalkaloide als Zusatzdesinfiziens zur Injektionslösung für örtliche Betäubung. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **24**, 105. — *Hubmann*, Die Novutox-Injektionsflüssigkeit. Zahnärztl. Rdsch. **1925**, Nr 35. — *Knauer, J.*, Ein Beitrag zur Infektionsmöglichkeit durch Injektion von Ampulleninhalt. Klin. Wschr. **1924**,

Nr 5. — *Kneidinger*, Über einige Derivate der Paraoxybenzoesäure als ungiftige, geruch- und geschmacklose Desinfizientien. Zahnärztl. Rdsch. **1930**, Nr 23. — *Kutscher, K. H.*, Zur Frage der Sterilität der Novocain-Suprarenin-Tabletten. Dtsch. med. Wschr. **1910**, 1129. — *Laband, P.*, Über Novutox, die Injektionslösung mit Zusatzdesinfiziens. Dtsch. Msch. Zahnheilk. Nr 20. — *Leschke, E.*, Die Sterilisierung von Injektionsflüssigkeiten und Arzneimitteln. Münch. med. Wschr. **1930**, Nr 47. — *Melchior, M.*, Ampullen oder Tabletten? Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1925**, H. 15. — *Meyer, E.*, Prophylaxe in der Lokalanästhesie. Zahnärztl. Rdsch. **1930**, Nr 14. — *Müller-Stade*, Über das autogen sterile Lokalanaestheticum Novutox. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1930**, Nr 22. — *Mulzer, A.*, Novutox, ein neues Lokalanaestheticum. Zbl. Chir. **1930**, Nr 20. — *Münch, F. C.*, Ist es ratsam, zur Selbstbereitung der anästhesierenden Injektionslösung Tabletten zu verwenden? Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1930**, 289. — *Sabalitschka, Th.*, Verwendung der p-Oxybenzoesäure-Ester zur Sterilisierung und Desinfektion. Arch. Pharmaz. **1930**, H. 9. — *Scheidt, C.*, Grundsätzliches bei der Betrachtung unserer Gebrauchslösungen für die Lokalanästhesie. Zahnärztl. Rdsch. **1926**, Nr 9. — *Schnetzer, H.*, Über Sterocain, das sterile Lokalanaestheticum. Zahnärztl. Rdsch. **1928**, Nr 13. — *Schübel, K.*, u. *J. Manger*, Ein Beitrag zur Pharm. einiger Paraoxybenzoesäureester: Das Schicksal im Organismus und die Toxizität. Arch. exper. Path. **146**, H. 3/4 (1929). — *Seidel, H.*, Die Erfahrungen unserer Injektionstechnik. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1908**, Nr 49/50 — Beiträge zur Vermeidung von Mißerfolgen in der modernen Injektionsanästhesie. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1911**, H. 12 — Neue Hilfsmittel zur Lokalänästhesie. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1913**, H. 8 — Über einige Gefahrenquellen und Neuerungen auf dem Gebiete der Injektionslösungen. Schweiz. Mschr. Zahnheilk. **35**, H. 9 (1925). — *Timpe, W.*, Novutox, die autogen sterile Injektionsflüssigkeit. Z. Rdsch. **1929**, Nr 37. — *Treitel, E.*, Das Ampullenproblem für die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde. Zahnärztl. Rdsch. **1926**, Nr 6. — Über strittige Fragen in der Lokalanästhesie und deren Klärung. Verh. der Zahnärzteversammlung zu Münster i. W. am 15. und 16. XI. 1912. Deutsche Zahnheilkunde in Vorträgen, H. 31. Leipzig 1913. — *Wanke, R.*, Der Gasbrand im Frieden, insonderheit nach Injektionen von Medikamenten. Zahnärztl. Rdsch. **1927**, 199.

Lebenslauf.

Am 22. Juli 1908 wurde ich, *Konrad Günther Bechtel,* als Sohn des Lyzeal-Oberlehrers *Heinrich Bechtel* und seiner Ehefrau *Elfriede,* geb. *Rahlfs,* in Kassel geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich Ostern 1918 in das humanistische Staatliche Wilhelmsgymnasium zu Kassel ein, an dem ich Ostern 1927 das Reifezeugnis erwarb. Am 8. August 1928 bestand ich nach dreisemestrigem Studium in Marburg mein zahnärztliches Vorexamen mit dem Prädikat „sehr gut." Das vierte und fünfte Semester studierte ich in Bonn am Rhein, das sechste, siebente und achte wieder in Marburg. Am 8. Dezember 1930 legte ich vor der zahnärztlichen Prüfungskommission der Universität Marburg die zahnärztliche Staatsprüfung mit dem Prädikat „gut" ab.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Marburg: *Arndt, v. Auvers, Brammer, Dittler, Göppert, Grüneisen, Gürber, Loebell, Nauck, Pfannenstiel, Ruete, Schmidt, Seidel, Versé, Wiedhopf.*

In Bonn: *Bachem, Balters, Ceelen, Kantorowicz, Labes, Naegeli, Schmidhuber, Slauk.*

Es ist mir eine angenehme Pflicht, am Schlusse meiner Arbeit Herrn Professor Dr. *Pfannenstiel* für die Ueberlassung des Themas meinen schuldigen Dank auszusprechen. Gleichzeitig möchte ich Herrn Dr. *Beck* für die freundliche Unterstützung, die er mir bei den bakteriologischen Arbeiten zuteil werden ließ, herzlich danken.